

**A PROPOS DE TROIS CAS
DE MALADIE DE HANSEN
traités par la D. cyclosérine**

THÈSE

présentée à la

**FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON**

et soutenue publiquement le 28 juin 1960

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

M. KERNEN Jean

né le 1^{er} décembre 1933, à Dijon



LYON ET VILLEURBANNE

ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

A. GERPHAGNON, Directeur

—
1960

A PROPOS DE TROIS CAS
DE MALADIE DE HANSEN
traités par la D. cyclosérine



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A PROPOS DE TROIS CAS
DE MALADIE DE HANSEN
traités par la D. cyclosérine

THÈSE

présentée à la

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON**

et soutenue publiquement le 28 juin 1960

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

M. KERNEN Jean

né le 1^{er} décembre 1933, à Dijon



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE
A. GERPHAGNON, Directeur

—
1960

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire : M. J. LEPINE

Doyen : M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut

Assesseur : M. M. LEVRAT

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN
Clinique urologique	CIBERT
Physique biologique, radiologie, physiothérapie.....	PONTHUS (Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale...	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire..	ROCHET
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie..	X...
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	DELORE
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.....	FROMENT
Clinique chirurgicale C	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY
Clinique de chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile	GUILLEMINET
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du travail.....	BOURRET
Clinique médicale A	LEVRAT
Hygiène et action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	BERNHEIM
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie	NETIEN
Clinique chirurgicale C	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie et pharmacologie.....	DREVON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et pathologie exotique.....	COUDERT
Clinique oto-rhino-laryngologique	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	THIERS
Clinique pneumo-phthisiologie	BRUN
Clinique traumatologique des membres.....	CREYSSEL Jean
Cancérologie	DARGENT
Anatomie pathologique	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale.....	GIRARD Paul
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	GIRARD Marcel
Pathologie médicale	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY
Histologie	KEHL

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine.....	MM. BERGER
Technologie pharmaceutique	DORCHE



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Parasitologie	ROMAN
Bactériologie	BERTOYE
Physiologie	CIER J.-F.
Physiologie	CHATONNET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Chimie organique et toxicologie.....	MM. PERROT
Anatomie pathologique	FEROLDI
Pharmacie et pharmacologie.....	CIER André
Chimie biologique et médicale	CREYSSEL
Anatomie	DUROUX
Thérapeutique	BRETTE
Histologie	DUMONT
Hygiène	THIVOLET
Parasitologie	GARIN
Physique	MORET
Botanique et cryptogamie	ODDOUX

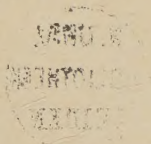
AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie, chargé d'enseignement.....	MM. LECUIRE
Cardiologie, chargé d'enseignement.....	GONIN
Obstétrique	MATHIEU
Orthopédie	MARION
Propédeutique médicale, chargé d'enseignement....	PONT
Pathologie médicale, chargé d'enseignement.....	VIGNON
Pathologie médicale, chargé d'enseignement.....	REVOL
Pathologie chirurgicale, chargé d'enseignement....	JAUBERT de BEAUJEU
Médecine générale	TRAEGER
Pathologie chirurgicale, chargé d'enseignement....	GUILLEMIN
Electro-radiologie, chargé d'enseignement.....	PAPILLON
Obstétrique, chargé d'enseignement.....	BURTHIAULT
Pédiatrie, puériculture, chargé d'enseignement....	FRANÇOIS
Médecine générale	GUINÉT
Pathologie chirurgicale	SAUTOT
Chirurgie générale	MARION
Chirurgie générale	MICHAUD
Maladies infectieuses	MONNET
O. R. L.	GIGNOUX
Stomatologie	FREIDEL
Médecine générale	PLAUCHU
Pathologie médicale, chargé d'enseignement.....	DEVIC
Médecine légale, chargé d'enseignement.....	COLIN
Neurologie, chargé d'enseignement.....	GUYOTAT
Obstétrique, chargé d'enseignement	DUMONT
Urologie, chargé d'enseignement.....	DURAND
Chirurgie générale, chargé d'enseignement	FRANCILLON
Médecine générale	DESPIERRES
Chirurgie générale	DE MOURGUES
Chirurgie générale	SAUBIER
Dermatologie	COLOMB
Médecine du travail.....	TOLOT
Neurologie psychiatrie	SCHOTT
Ophthalmologie	BONAMOUR

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. COUDERT, *Président.*

MM. BERTOYE, GARIN, DESPIERRES, *Assesseurs.*



A MON PERE, A MA MERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. COUDERT,

Professeur de Parasitologie et de Pathologie exotique

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BERTOYE

Professeur de Bactériologie

MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ J.-P. GARIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ C. DESPIERRES

Nous les remercions de l'intérêt qu'ils ont
porté à ce travail en acceptant de le juger.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. ROUSSET

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Il nous a reçu avec bienveillance et nous
a consacré un temps précieux.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profonde reconnaissance et de notre
admiration.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL PROTAR

Médecin-Spécialiste des Hôpitaux Militaires
Médecin-chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes
Directeur par intérim de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL LAFUMA

Médecin des Hôpitaux militaires

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT BENARD

Chirurgien des Hôpitaux militaires

A NOS MAÎTRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

En leur exprimant notre respectueuse
reconnaissance pour l'enseignement qu'ils
nous ont dispensé.

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

La lèpre est une maladie vieille comme le monde. Connue depuis la plus haute antiquité, elle a pris l'allure d'une effroyable épidémie en Europe, semant la terreur pendant tout le Moyen-Age; d'après les chroniques de l'époque, les lépreux faisaient l'objet de nombreuses mesures prophylactiques les plus draconiennes, étaient de véritables « morts-vivants », « mis hors le monde », tellement le risque de contagion était redouté. Elle règne encore, à l'état endémique, dans de vastes régions : en Asie, en Australie, et dans les îles du Pacifique; en Amérique, au Congo belge et dans tous les territoires qui faisaient jadis partie de l'A. E. F. et de l'A. O. F.

Quelques cas isolés sont observés en France, et il s'agit le plus souvent de malades venant des zones endémiques. De nos jours, la conception médiévale de la lèpre n'est plus qu'un mythe. Cette affection reste sans aucun doute très sérieuse, mais elle tend à céder du terrain devant l'amélioration du niveau de vie et des conditions d'hygiène. Il ne faut en exagérer ni la gravité, ni la contagiosité, lesquelles restent très variables. Surtout nous pouvons maintenant opposer à cette effroyable maladie une thérapeutique réellement efficace.

Un premier pas fut franchi avec l'huile de Chaulmoogra. L'introduction, en 1941, par Faget, de la 4-4' diamino-diphényl-sulfone (D. D. S.), sous forme, d'abord, de sulfone disubstituée dans le traitement de la lèpre, a complètement transformé la thérapeutique et le pronostic de l'affection dont elle a fait une maladie comme une autre, plutôt moins contagieuse et plus curable que nombre d'autres.

Il serait donc permis d'être optimiste pour l'avenir et l'on pourrait croire que le seul problème difficile à débattre reste celui de la guérison; quoique le traitement sulfoné par voie orale soit si simple et si anodin, qu'il puisse être indéfiniment continué ! La question vue sous cet angle favorable n'est malheureusement pas l'expression de la réalité.

De plus en plus souvent, les cas traités par la D. D. S. aboutis-

sont à une impasse, soit que le traitement paraisse s'épuiser ou arriver à la limite de saturation ou de tolérance avant que la guérison clinique soit obtenue, soit que l'intolérance aux sulfones se manifeste d'emblée, soit qu'une rechute se révèle insensible à un produit ayant antérieurement fait merveille.

La question des thérapeutiques de relais se pose donc et il convient de connaître les ressources que peut nous offrir la chimiothérapie antilépreuse.

Il va sans dire que toute drogue qui se montre efficace, soit contre les cultures de mycobactéries, soit contre les maladies à mycobactéries, doit être essayée dans la lèpre. C'est dans cet état d'esprit que certains auteurs expérimentèrent systématiquement dans la maladie de Hansen, les nouvelles médications antituberculeuses, au fur et à mesure de leur découverte. Thiosemi-carbazon, hydrazide isonicotinique, acide para-amino-salicylique, streptomycine, furent ainsi utilisés dans la lèpre avec des résultats divers.

Les léprologues ne devaient pas faire d'exception pour la D. cyclosérine, un des derniers venus dans l'arsenal antituberculeux. Les premiers résultats sur l'utilisation du produit dans la maladie de Hansen — Pestel et Chambon — paraissent dès octobre 1957. Nous avons employé la D. cyclosérine chez un certain nombre de malades à la léproserie du Saint-Rédempteur, à Lyon. Nos Maîtres, M. le Professeur Coudert et M. le Docteur Rousset, ont bien voulu nous charger d'une étude objective des résultats obtenus avec cet antibiotique. Notre thèse représente l'exposé condensé de ce travail.

Elle comporte :

- Une étude des propriétés biologiques de la cyclosérine;
 - Une analyse des résultats obtenus par les auteurs ayant déjà utilisé le produit dans la thérapeutique de la lèpre;
 - Le résumé de trois observations de lèpre traitées par la D. cyclosérine à la léproserie du Saint-Rédempteur;
 - Nos conclusions.
-

ETUDE BIOLOGIQUE

C'est en 1955, aux Etats-Unis, qu'Harned, Kropp et La Baw, des services de la Commercial Solvents Corporation, isolèrent d'une espèce nouvelle d'actinomyces : « *Streptomyces orchidaceus* » un nouvel antibiotique à spectre d'action antimicrobien assez large; ils le nommèrent : *cyclosérine*.

Presque simultanément, Harris et Coll. de l'Institut Merck, extrayaient de « *Streptomyces garypholus* » une substance ayant les mêmes propriétés et qu'ils baptisèrent : *oxamycine*.

Les recherches ultérieures permirent de montrer que sur le plan chimique, cyclosérine et oxamycine étaient deux corps rigoureusement superposables. Leurs propriétés physiques (point de fusion, pouvoir rotatoire...) se révélèrent également similaires.

L'extraction. — Harned, Kropp et La Baw réussirent l'extraction par adsorption de la culture mycélienne sur résine anionique, élution dans l'acide sulfurique dilué et enfin purification par cristallisation d'un sel d'argent insoluble dans l'eau. L'acide libre est alors obtenu à partir de ce sel d'argent par dilution dans l'acide chlorhydrique et cristallisation du filtrat dans l'acétone-alcool.

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE

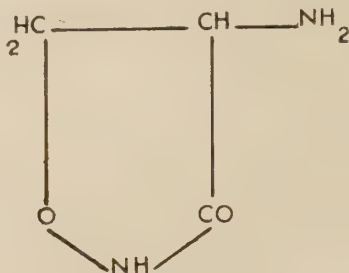
La substance ainsi isolée présente alors les caractères suivants : elle se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanchâtre, très hygroscopique.

Très soluble dans l'eau (à 25° C, 100 mg. de cyclosérine sont solubles dans 1 cm³ d'eau). La solution à 10 % possède un Ph compris entre 5,5 et 6,5. Le point de fusion est de 156°. Le pouvoir rotatoire dans la soude 2N est situé entre + 110 et 114.

Du point de vue chimique, la cyclosérine est un amphotère possédant les propriétés générales de certains amino-acides. La chromatographie sur papier a d'ailleurs montré la présence d'un acide

aminé, la D. sérine, caractérisée par son RF, son pouvoir rotatoire et son absorption dans l'infrarouge.

De formule brute : $C_3H_6O_2N_2$; d'après Harned et Coll, la formule développée en serait la suivante :



D 4-amino-3-isoxazolidone

Réaction de caractérisation. — Jones a mis au point une réaction très spécifique dont la technique est la suivante : en milieu alcalin, la nitroprussiate de soude se transforme en nitro-pento-cyano-ferrate de sodium, qui donne, avec la cyclosérine en milieu acide, un complexe bleu intense, dont le maximum d'absorption spectro-photométrique est situé à 625 m μ .

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

I. — Absorption, diffusion et élimination de la Cyclosérine

Ces différents phénomènes ont été étudiés sur l'animal de laboratoire d'une part, au cours du traitement de la tuberculose humaine d'autre part.

a) CHEZ L'ANIMAL.

Chez le rat (Anderson et Coll), l'administration orale de 100 mg. par kilog. de poids corporel donne des concentrations sanguines de 92 γ et 61 γ par ml, respectivement une heure et deux heures après l'absorption. La lymphe renferme même des concentrations plus fortes, 146 γ par ml pour la première heure et 82 γ par ml pour la deuxième heure. Les auteurs observent une absorption à la fois gastrique et intestinale.

Karlson injecte par voie sous-cutanée 100 mg. de cyclosérine à des cobayes, une demi-heure plus tard il retrouve une concentration sanguine de 310 γ par ml, 230 γ par ml une heure après et 120 γ par ml deux heures après.

Chez le lapin, une injection intraveineuse de 50 mg./kg. donne des taux sanguins de 80 γ par ml après une heure et demie, se maintenant au-dessus de 50 γ après deux heures. Au bout de quatre à six heures, on trouve encore une concentration sanguine supérieure à 25 γ par ml.

Il importe dès maintenant de souligner que ces taux de concentrations sanguines sont très élevés. D'autre part, la cyclosérine est retrouvée à des taux voisins des taux plasmatiques dans divers liquides organiques (liquide amniotique, sang fœtal, bile, crachats), les taux lymphatiques étant même en général plus élevés encore que les taux sanguins.

Chez le chien, deux heures après une dose de 100 mg. par kg en intraveineuse, le L. C. R. en contient 8 à 12 γ par ml et le sang 23 à 27 γ .

Chez le singe, Anderson a montré que les taux sanguins étaient très stables et directement proportionnels à la dose ingérée :

100 γ par ml de plasma pour une dose de 100 mg/kg.

300 γ par ml de plasma pour une dose de 300 mg/kg.

Après des doses quotidiennes de 100 à 300 mg, les taux sanguins sont beaucoup plus élevés que chez l'homme; ils se maintiennent aux environs de 30 γ par ml et ne retombent jamais à zéro pendant toute la durée du traitement.

L'excrétion étudiée chez le chien, montre qu'après une injection intraveineuse de 50 mg/kg., 70 à 80 % de la cyclosérine sont éliminés dans les urines à la sixième heure. La même dose introduite *per os* a subi une élimination de 60 % au bout du même laps de temps.

Chez le singe, animal chez lequel l'excrétion est assez lente, Conzelmann a montré que 43 % d'une dose intramusculaire étaient excrétés dans les urines après 72 heures. Même après un temps plus long, les quantités de cyclosérine resteraient encore largement mesurables. Administré par voie orale, le produit s'élimine d'une façon encore plus lente et plus incomplète.

De tous ces travaux effectués chez l'animal, il résulte que la cyclosérine diffuse remarquablement dans tout l'organisme, dans le sang et plus encore dans la lymphe. De plus, tous les liquides organiques (liquide amniotique, L. C. R., sang fœtal, bile, etc...) où les taux sont un peu moindres que dans le plasma, entrent également en contact avec le produit.

Il semble que cette propriété de diffusion remarquable (la cyclosérine est un des antibiotiques les plus facilement diffusibles dans l'organisme) soit due au poids moléculaire très faible du produit.

Il est très important de noter qu'en raison de son élimination exclusivement urinaire, on obtient au niveau de l'urine des concentrations très élevées de cyclosérine. De plus, à l'encontre de ce que l'on observe pour la plupart des antibiotiques, la cyclosérine garde à peu près intact son pouvoir bactériostatique après son passage dans les urines, ce qui explique sans doute sa remarquable action dans les affections urinaires.

b) CHEZ L'HOMME.

Les résultats obtenus chez l'animal ont été, d'une façon générale, confirmés par l'expérimentation clinique.

Absorption. — Welch, Putnam, Randall, ont étudié l'absorption de la cyclosérine chez une quarantaine de sujets normaux, divisés en quatre groupes et recevant respectivement des doses uniques de 250, 500, 750 et 1.000 mg par voie orale, on retrouve le produit dans le plasma dès la première heure, avec un maximum de concentration vers la quatrième heure suivant l'absorption.

Nair et Coll constatent que l'administration buccale de 1 g. du produit à raison d'un comprimé de 0,25 g. toutes les six heures, entretient un taux plasmatique moyen de 15,3 γ par ml, il ne commence à baisser sérieusement que vers la douzième heure. Les auteurs ne constatent une disparition presque totale qu'après la vingt-quatrième heure.

Ces taux sont parmi les plus élevés que l'on soit susceptible d'obtenir avec les antibiotiques. D'après Dastugue et Coll, la cyclosérine ne serait retrouvée qu'à l'état de traces (0,5 à 2 γ par ml) dans le plasma, neuf heures après l'ingestion de 250 mg. du produit.

Diffusion. — La diffusion de la cyclosérine est excellente et rapide dans tout l'organisme. Welch et Coll observent dans le liquide pleural et le L. C. R., une diffusion rapide de la substance à des taux voisins de la concentration plasmatique. Nair et Coll retrouvent des quantités notables du produit dans l'expectoration, les liquides d'épanchement, la bile et, à l'autopsie, dans les poumons et les ganglions lymphatiques. Enfin, la cyclosérine franchit la barrière placentaire et se retrouve dans le liquide amniotique et le sang du cordon, sans effet nocif pour l'enfant. Par contre, il n'a pas été possible de la mettre en évidence dans les selles de malades traités; parallèlement, les coprocultures n'ont montré aucune modification de la flore intestinale normale (Morton et Coll).

Élimination. — D'après Dastugue et Coll, l'excrétion de la cyclosérine commence rapidement dans les urines, où elle apparaît dès

la quinzième minute suivant l'ingestion. Elle atteint des concentrations élevées : jusqu'à 900 γ par ml dans la première heure, chez un individu ayant absorbé 250 mg. du produit. Elle reste présente dans l'urine en moyenne jusqu'à la 120^e heure. Comme chez l'animal, le produit éliminé n'a rien perdu de ses propriétés antibiotiques.

En résumé, le cycle de la cyclosérine dans l'organisme présente des avantages certains au point de vue thérapeutique :

- Absorption rapide et facile par toutes les voies;
- Diffusion excellente dans la presque totalité de l'organisme, avec maintien d'un taux élevé pendant une durée minimum de 6 heures;
- Elimination lente enfin, uniquement urinaire, sans perte aucune de ses facultés antibiotiques.

II. — Toxicité

Elle a fait l'objet des travaux d'Anderson, Worth, Welles, Harris et Chen.

a) TOXICITÉ AIGUE.

Chez le chien anesthésié, une dose intraveineuse de 50 mg./kg. ne provoque aucun désordre majeur, hormis une légère et fugace chute de la tension artérielle. L'étude des doses léthales (DL 50) de cyclosérine sur divers animaux, par voie intraveineuse, sous-cutanée ou orale donne les résultats suivants :

ANIMAL	VOIE	DL 50
Souris	I. V.	1,81 gr./kg.
	S. C.	2,80 gr./kg.
	Orale	3,29 gr./kg.
Rat	S. C.	> 3 gr./kg.
	Orale	> 5 gr.k/g.
Cobaye	S. C.	> 1 gr./kg.
	Orale	> 2 gr./kg.
Chien	Orale	> 2 gr./kg.

D'après ANDERSON and COLL :

Ces chiffres correspondent à une toxicité faible, de l'ordre de celle de la pénicilline. On constate donc l'existence d'une très large marge de sécurité entre la dose léthale et les doses habituellement utilisées à titre thérapeutique.

b) TOXICITÉ CHRONIQUE.

Elle est plus intéressante à étudier, car elle se rapproche beaucoup plus des conditions d'utilisation thérapeutiques. L'administration prolongée de cyclosérine à des doses allant de 100 à 200 mg./kg. de poids et par jour, n'entraîne aucun accident majeur. Seuls sont à signaler divers incidents mineurs, se traduisant par des vomissements chez la souris; chez le rat, par une perte de l'appétit avec baisse pondérale, d'ailleurs réversibles. Des chiens et des singes recevant les mêmes doses pendant un an, présentent également des troubles digestifs; on note, en outre, après une semaine de traitement, une baisse légère du taux de l'hémoglobine et, parallèlement, une augmentation du nombre des érythrocytes. Ces modifications sont toutefois transitoires et ne s'accompagnent d'aucune altération des organes sangui-formateurs. L'autopsie des animaux après expérimentation ne permet jamais de déceler de lésions macroscopiques ni microscopiques des organes; en particulier, aucune atteinte rénale ou hépatique.

De cette étude sommaire relative à la toxicité, il résulte que la cyclosérine peut être reconnue comme une substance pratiquement atoxique, du moins chez l'animal. Malheureusement, nous verrons que chez l'homme il en va autrement, la toxicité semblant beaucoup plus importante, en particulier au niveau du système nerveux central.

EXPERIMENTATION SUR LE POUVOIR ANTIBIOTIQUE DE LA CYCLOSERINE

Le bacille de Hansen, agent de la lèpre, ne se révélant ni cultivable sur aucun milieu actuellement connu, ni inoculable à aucune espèce animale, nous serons contraints à étudier le pouvoir antibiotique expérimental de la cyclosérine sur le bacille de Koch. Le bacille tuberculeux et le bacille de Hansen appartenant, l'un et l'autre, à la classe des mycobactéries et présentant les caractères fondamentaux de ce groupe bactérien, nous pourrons, dans une certaine mesure, augurer pour le bacille de Hansen, des résultats comparables à ceux obtenus pour le bacille de Koch. Nous ne dissimulerons pas cependant l'arbitraire d'un tel procédé.

Auparavant, nous nous devons de signaler brièvement *l'action de la cyclosérine sur les germes banaux.*

Dès les premières études consacrées à ce sujet, il est apparu que nous possédions en la cyclosérine, un antibiotique à large spectre mais à faible activité « in vitro ». Welch et Coll, Cuckler et Coll, après une étude comparative de la sensibilité des germes les plus courants à la cyclosérine et à divers autres antibiotiques, tirent les conclusions suivantes :

1° L'action antibiotique de la cyclosérine à concentration égale est en général beaucoup plus faible que celle de n'importe quel antibiotique usuel;

2° Son activité ne dépend pas du caractère Gram + ou Gram — des germes;

3° Elle ne possède pas d'activité élective sur un groupe microbien déterminé, comme c'est le cas pour la plupart des antibiotiques;

4° Les doses actives « in vitro » sont très largement supérieures aux concentrations que l'on peut atteindre dans le sang. Pourtant, « in vivo », la cyclosérine est remarquablement active contre l'infection expérimentale. Une action faible « in vitro », une efficacité nette « in vivo », constituent ce que l'on a appelé *l'effet paradoxal* propre à cet antibiotique.

Enfin, « in vivo », la cyclosérine serait douée d'une remarquable action synergique avec d'autres antibiotiques.

ACTION DE LA CYCLOSERINE SUR LE BACILLE TUBERCULEUX

A. — « In Vitro »

La cyclosérine possède sur le BK « in vitro » une efficacité remarquable, moindre toutefois que la streptomycine ou que l'INH. Ces résultats ont été établis par plusieurs groupes de chercheurs testant des souches variées dans des conditions bien définies.

Steenken et Wolinsky, opérant sur des milieux artificiels liquides, notent les concentrations minimales suivantes pour inhiber la pousse :

— d'une souche de BK humain : 6,25 γ par ml;

— d'une souche de BK bovin : 12,5 γ par ml;

— d'une souche de BK aviaire : 25 γ par ml.

Les souches non pathogènes de bacilles acido-alcoolico résistants semblent moins sensibles. Les souches résistantes à la streptomycine ou à l'izoniazide n'exigent pas des taux plus élevés.

Barclay et Russe étudient :

— des souches de BK sensibles aux antibiotiques classiques;

— des souches résistantes à la streptomycine, au PAS ou à l'INH;

— des souches modifiées (BCG),

et trouvent pour toutes un taux minimum d'inhibition de 10 γ par ml.

L'accent a bien été mis sur certaines variations de la sensibilité du bacille tuberculeux vis-à-vis de la cyclosérine.

Influence du pH. — La cyclosérine possède une action maximum pour un pH compris entre 6,4 et 7. La souche de BK humain étudiée plus haut par Steenken et Wolinsky, par exemple, demande 20 γ à un PH de 5,8. Renzetti et Coll ont bien observé *l'influence de l'inoculum*. — L'importance de l'inoculum est, en effet très grande, la résistance passant du simple au quadruple si l'on augmente la quantité de bacilles mis en culture. Ils constatent en outre que dans les milieux solides, la sensibilité est un peu plus faible que dans les milieux liquides.

L'action inhibitrice de différentes substances a été remarquée par différents auteurs. Sutton et Stanfield ont montré que la mycobactine, facteur de croissance de mycobactérium phléi, retardait et empêchait en partie l'action de la cyclosérine sur le bacille.

Cummings et Coll ont constaté que l'adjonction au milieu de culture de certaines protéines avait un effet inhibiteur assez net sur l'activité du produit; après l'adjonction de 10 % de sérum de cheval au milieu de culture, la dose inhibitrice passe de 5 à 25 γ par ml.

Le sérum humain et le sérum de cobaye ont un effet analogue.

Barclay observe, en outre, qu'il existe une synergie nette avec la streptomycine et l'INH. L'action inhibitrice du mélange se révélant plus rapide et plus prolongée. Cummings, Patnode et Hudgins ont, eux aussi, bien mis en évidence ce phénomène.

De cette étude sur l'action de la cyclosérine vis-à-vis du BK « in vitro », on peut tirer les conclusions suivantes :

1° La cyclosérine est active « in vitro » sur le BK à des concentrations réalisables en clinique;

2° Elle agit d'une façon aussi efficace sur les souches résistantes aux antibiotiques usuels;

3° Il existe une synergie d'action entre la cyclosérine et ces mêmes antibiotiques.

B. — Action de la Cyclosérine sur la Tuberculose expérimentale

Contrairement aux brillants résultats obtenus « in vitro », l'action de la cyclosérine sur la tuberculose expérimentale de l'animal s'est tout d'abord révélée décevante.

Steenken et Wolinsky signalent l'action peu efficace de la cyclosérine sur la tuberculose de la souris et du cobaye. Le taux de mortalité n'est pas modifié de façon appréciable et cela pour des doses considérables du produit.

A. Cuckler, opérant sur des souris infectées par des injections intraveineuses de BK, note un renforcement de l'action protectrice de la streptomycine en associant à ce produit de faibles doses de cyclosérine; cette dernière, utilisée seule se serait, par contre, révélée peu efficace.

Toutefois, d'autres auteurs ont obtenu des résultats plus encourageants. Conzelmann chez le singe, Raleigh et Coll chez le rat, ont constaté des améliorations appréciables dans l'infection expérimentale de ces animaux, mais avec des doses de 200 mg./kg. de poids. Il en est de même de Gernez-Rieux et Tacquet, qui observent une action nette de la drogue, mais au prix de doses orales de 100 mg./jour. Patnode et Cummings, puis Karlson, reprenant une série d'études sur le cobaye tuberculisé, mettent en évidence une efficacité du produit proportionnelle à la dose administrée; à raison de 37,5 mg./kg. et par jour, la cyclosérine ne provoque que des améliorations histologiquement décelables, à raison de 150 mg./kg. et par jour, elle a un effet protecteur certain, il ne persiste dans les poumons que des lésions minimes.

Des travaux précédents, il résulte que l'activité de la cyclosérine sur la tuberculose expérimentale est essentiellement variable; les résultats sont, en effet, fonction des techniques utilisées d'une part, des espèces animales envisagées d'autre part. Enfin, il semble que ce produit n'agirait nettement « in vivo » qu'à des doses assez élevées.

C. — La résistance du bacille tuberculeux à la Cyclosérine

On ne connaît pas, à l'heure actuelle, de souches originellement résistantes « in vitro », à la cyclosérine. Ainsi, Epstein n'a pas observé de souches bacillaires résistantes au cours de ses traitements, même de longue durée, et sans adjonction d'une autre médication antibacillaire. Pourtant, d'après Steenken, il est très facile de provoquer, par passages successifs, une augmentation de la résistance du BK à la cyclosérine. Celle-ci passant de 1,5 γ à 6,5 γ par ml après six passages.

« In vivo », on n'a pas obtenu de souches résistantes sur les animaux de laboratoire; les bacilles obtenus par broyat de rate de cobaye tuberculisé et traité soixante jours par la cyclosérine sont aussi sensibles que la souche primitivement inoculée.

ETUDE CLINIQUE

LES RESULTATS DES AUTRES AUTEURS

La D. cyclosérine fut proposée dans la thérapeutique de la tuberculose humaine à la quatorzième conférence d'Atlanta, en 1955. Au cours de la même année, plusieurs auteurs américains et européens publièrent les résultats remarquables obtenus après traitement d'un certain nombre de malades tuberculeux avec cette nouvelle médication.

Il va sans dire qu'une drogue aussi efficace à la fois contre les cultures de bacilles de Koch et contre la tuberculose humaine, devait être essayée dans la thérapeutique de la lèpre.

De nombreux léprologues français et étrangers se sont attachés, ces dernières années, à l'étude de l'action de la D. cyclosérine synthétique sur la maladie de Hansen, et communiquent déjà des premiers résultats particulièrement encourageants.

Une longue expérimentation antérieure avait montré à Pestel et Chambon l'intérêt de la D. cyclosérine dans certains aspects de la tuberculose chronique, et leur avait fait espérer une action favorable sur le bacille de Hansen. Ils font mention de sept observations colligées à la consultation de la lèpre à l'Institut Pasteur de Saïgon.

Elles ont trait à six formes lépromateuses et une tuberculoïde majeure, le diagnostic clinique ayant été confirmé bactériologiquement, et l'évolution ayant été suivie cliniquement et histologiquement par des biopsies successives. Les premiers essais de traitement par la D. cyclosérine permettent à ces auteurs de conclure que le produit se révèle être un antibiotique d'une grande activité thérapeutique dans la lèpre, tant du point de vue clinique que bactériologique.

Les expérimentateurs ont constaté la régression rapide des lésions

cutanées : il y a « *restitutio ad integrum* » pour les macules et les papules les moins infiltrées. Les lépromes aboutissent à la formation de macules pigmentées et à des infiltrations superficielles du derme. Au point de vue bactériologique, la négativation du mucus nasal se fait en trois mois; celle des lésions cutanées dépend de l'importance des infiltrations, mais se trouve réalisée dans un laps de temps qui ne dépasse pas huit mois, ceci après administration régulière d'une dose journalière de 500 mg. à 1 g.

Les examens anatomo-pathologiques permettent de suivre l'évolution des lésions au sein des tissus atteints. Au milieu d'un œdème qui traduit un état réactionnel, apparaît progressivement une structure folliculaire avec formations épithélioïdes et cellules géantes, qui évoque le diagnostic de lèpre tuberculoïde. Cette réaction va de pair avec la disparition des bacilles de Hansen, d'abord groupés en globis puis isolés et granuleux. Au dernier stade, il ne reste plus que de discrets infiltrats lympho-histiocytaires non spécifiques.

Fait très intéressant, le processus de guérison s'accompagne d'un renforcement de l'allergie à la lépromine dans le cas de tuberculoïde majeure, mais la réaction de Mitsuda reste négative dans les formes lépromateuses.

A ce tableau encourageant, Pestel et Chambon apportent cependant une restriction. En effet, il apparaît parfois, au cours du traitement, des états de réaction souvent graves qui, d'après eux, non seulement entraîneraient un retard dans l'application du traitement ou même son interruption, mais encore des risques d'aggravation des lésions nerveuses latentes, en raison du processus de sclérose qui fait suite aux phénomènes réactionnels atteignant les troncs nerveux. Il leur semble donc nécessaire de faire une thérapeutique prudemment progressive par la cyclosérine. Mais cette progressivité ne suffisant pas toujours à éviter l'apparition de signes réactionnels, ils pensent qu'il faut chercher à prévenir ces accidents en employant simultanément la D. cyclosérine et les anti-inflammatoires (phénylbutazone ou hydrocortisone).

H. Bessège, L. Chambon, N'Guyen Van Aï, dans une communication faite à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (séance du 11 octobre 1957), font part des résultats obtenus après cinq mois de traitement par la D. cyclosérine dans un cas de lèpre lépromateuse. Il s'agit d'une lèpre L, d'apparition récente, chez un Européen de 48 ans, séjournant depuis 21 ans en Extrême-Orient. Sous la seule

influence de la cyclosérine, les lésions cutanées diffuses et les lésions nerveuses localisées aux nerfs cubitiaux et sciatiques, poplités externes, sont trouvées améliorées après un traitement totalisant une dose de 74 g. du produit. Des biopsies successives ont permis de suivre l'évolution favorable sur le plan histologique, cependant que, du point de vue immunologique, la réaction de Mitsuda est devenue positive. Au cours des premières semaines de traitement, des phénomènes réactionnels sont apparus sous forme de poussées inflammatoires avec exacerbation des lésions cutanées, hypertrophie des nerfs cubitiaux et œdème de la face, dont les auteurs discutent la pathogénie. L'adjonction à la thérapeutique antilépreuse de médications inflammatoires puissantes, a permis de limiter ces réactions et de poursuivre le traitement de façon régulière.

Tran Van Bang, de Saïgon, rapporte les observations de trois malades atteints de lèpre lépromateuse, traités par la D. cyclosérine.

Les résultats, après six mois de traitement par la D. cyclosérine seule, ont amené dans les deux premières observations : forme lépromateuse, pauci-bacillaire chez un sujet de 19 ans, dont les débuts remontent à un an; et forme lépromateuse étendue chez un sujet de 25 ans, dont le début remonte à deux ans, une amélioration très remarquable portant sur les lésions cutanées d'une part, et la disparition ou la raréfaction des bacilles Hansen d'autre part.

Une troisième observation concerne un sujet de 40 ans, malade depuis 13 ans, présentant des lésions importantes trophiques associées aux lésions cutanées et une paralysie du sciatique poplité externe. Chez ce malade, au bout de six mois, l'amélioration n'est pas appréciable, tant du point de vue clinique que bactériologique.

L'auteur poursuit encore le traitement au moment de sa publication.

Ce traitement s'est accompagné, surtout dans la troisième observation, de manifestations réactionnelles non spécifiques, et qui ont été favorablement influencées par les anti-inflammatoires, principalement la butazolidine.

Pour Tran Van Bang, la D. cyclosérine apparaît donc douée d'une action assez remarquable sur le bacille de Hansen, particulièrement dans les formes à début récent. Il ne lui semble pas que le produit engendre des réactions lépromateuses, puisqu'il les voit se produire chez des malades qui sont traités par d'autres drogues (sulfones, INH),

ou même qui n'ont reçu aucun médicament. Une observation plus prolongée des résultats permettrait, suivant l'auteur, de confirmer la vraie place du produit parmi les médications antilépreuses.

Répondant à ce vœu de pouvoir envisager les résultats du traitement par la cyclosérine, après une administration plus longuement poursuivie, Floch et Mailloux apportent les observations de quatre lèpres lépromateuses dépistées au Dispensaire de Cayenne, dont ils ont la charge. Ces malades ont reçu 750 mg. de cyclosérine par jour pendant un laps de temps compris entre neuf et treize mois. En outre, chaque soir, leur fut administré 0,05 g. de phényl-éthyl-malonyl-urée.

Les observateurs constatent un début d'amélioration clinique après un traitement régulier de trois à quatre mois, chez trois de leurs malades. Ce début d'amélioration clinique est retardé chez un quatrième malade qui présente, au cours du traitement, deux violentes réactions lépreuses successives. Au bout de six à onze mois, les signes cliniques ont subi une régression manifeste chez trois sujets sur quatre. Des examens anatomo-pathologiques et bactériologiques systématiques permettent de constater une régression accusée des lésions histologiques, avec raréfaction et transformation granuleuse des bacilles.

Les publications de Pestel et Chambon, Tran Van Bang au Viet-Nam, celles de Floch et Mailloux, à Cayenne, ayant conclu à la sensibilité du bacille de Hansen à la cyclosérine, J. Languillon et J. Clary ont également désiré l'essayer chez le lépreux africain.

Ils nous présentent quatre lépromateux et une tuberculoïde traités pendant un an par ce produit et qui n'avaient jamais subi de traitement antérieurement. La posologie adoptée est de 750 mg. par jour. L'antibiotique a toujours été bien toléré, en particulier du point de vue neuropsychique. Chez les malades lépromateux les auteurs assistent à une amélioration clinique indiscutable, à une régression des lésions anatomo-pathologiques avec évolution vers la forme tuberculoïde, à une désintégration progressive des bacilles qui deviennent granuleux. Sur le plan immunitaire, il n'y a cependant aucun virage de la réaction de Mitsuda. Pour Languillon et Clary, qui résument leurs résultats dans le tableau suivant, la D. cyclosérine peut trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique antilépreux.

Observations	Forme	Quantité de cyclosérine reçue	Amélioration clinique	BACTERIOLOGIE			Poids	Anatomie pathologique	Mitsuda
				M	N	Peau			
1	L	240 g.	+++	+++	↓ +	+++ ↓ +	53 ↓ 56	Régression, évolution vers forme tuberculoïde	— ↓ —
2	L	203 g.	++	+++	↓ +	+++ ↓ +	63 ↓ 64	id.	— ↓ —
3	L	210 g.	++	+++	↓ +	+++ ↓ +	56 ↓ 64	id.	— ↓ —
4	L	153 g.	++	+++	↓ +	+++ ↓ +	47 ↓ 50	id.	— ↓ —
5	T	209 g.	+++	0	↓ 0	0 ↓ 0	59 ↓ 63	Régression vers forme indéterminée	+ ↓ +

Ayant poursuivi et étendu l'expérimentation du produit, comme il en avait manifesté le désir, Tran Van Bang, dans une seconde communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, rapporte onze cas de lèpre traités par la cyclosérine à des doses comprises entre 125 et 750 mg. par jour, pendant 6 à 10 mois chez huit malades et durant un an chez trois autres. Le résultat global est remarquable : amélioration clinique très nette enregistrée dans les onze cas avec diminution de la densité bacillaire et négativation bactériologique dans deux cas, modification des processus histologiques : évolution de l'étape aiguë vers le stade de l'inflammation chronique (infiltrats histio-lymphocytaires péri-capillaires et péri-pilaires sans cellules spumeuses de Virchow), amélioration de la V.S. sans cependant qu'au point de vue immunologique aucun virage favorable de la réaction de Mitsuda ne soit enregistré. Aucune réaction médicamenteuse d'intolérance n'est notée, alors que la D. cyclosérine est administrée sans interruption, même au cours des réactions lépromateuses.

Les électro-encéphalogrammes ne font pas apparaître de modifications notables des tracés.

L'auteur remarque avec une particulière satisfaction le résultat obtenu chez un malade de quarante ans, atteint de lèpre à forme lépromateuse datant de treize ans, fortement bacillaire, avec multiples lésions cutanées, plaie perforante plantaire et mauvais état général.

La cyclosérine à la dose de 500 mg., puis 750 mg. par jour, n'apporte pas d'amélioration pendant les six premiers mois de son administration. Mais, malgré une longue réaction lépromateuse de 4 mois, amélioration de la plaie perforante, peau paranormale, lisse, bien que fortement pigmentée, sans aucune image de lèpre lépromateuse après un an de traitement à l'examen anatomo-pathologique.

Mais, c'est à Rollier et Reboul, de Casablanca, que nous devons l'étude la plus minutieuse sur l'activité antilépreuse de la cyclosérine. Nous examinerons très attentivement leurs travaux.

Ils nous rapportent dans une publication du *Maroc Médical* de 1957, les observations de six cas de lèpre lépromateuse traités par la D. cyclosérine comparativement à un groupe similaire traité par la D. D. S.

Leurs conditions d'expérimentation sont les suivantes :

— Il s'agit de malades n'ayant reçu jusqu'alors aucune thérapeutique antilépreuse.

— Un EEG préliminaire répété à la fin de la première et de la

troisième semaine de cure a été pratiqué, afin d'éviter les complications convulsivantes et épileptogènes du produit.

- Les sujets ont été suivis régulièrement pendant des périodes allant de 6 à 11 mois, et ont pu être soumis à des examens systématiques mensuels. Outre le bilan clinique, des examens biologiques, bactériologiques et histologiques ont été effectués.

1° Sur le plan biologique :

- Hémogramme;
- Electrophorèse;
- V. S. Vernes-Résorcine;
- Réaction de Hanger, Mac-Lagan;

2° Sur le plan bactériologique :

- Recherche du bacille de Hansen :

1. — Dans le mucus nasal;

2. — Dans les lèpromes;

3° Histologiquement :

- Biopsie mensuelle des lésions paraissant cliniquement les plus évolutives avec examen anatomo-pathologique (Trichrome de Masson et Ziehl).

La thérapeutique a été instituée avec les précautions suivantes :

Posologie progressive en commençant par une capsule à 250 mg. en augmentant de 250 mg. par paliers successifs pour atteindre en 8 à 10 jours la dose de 1.000 à 1.250 mg. suivant les cas, répartie en 4 à 5 prises.

Les résultats : Les résultats obtenus par ces deux auteurs sont envisagés successivement sur les plans clinique, bactériologique, histologique et biologique.

A. — SUR LE PLAN CLINIQUE :

Rollier et Reboul étudient l'évolution des lésions cutanées, des lésions muqueuses, des polynévrites et enfin l'incidence réactionnelle.

L'évolution des lésions cutanées. — Elle a été différente suivant les cas; elle a été parfois spectaculaire, aboutissant à un nettoyage des lésions en un à deux mois, mais pratiquement à partir du sixième mois, les lésions sont désinfiltrées à plus de 80 % chez tous les mala-

des. Les auteurs notent néanmoins les modifications apportées par des états réactionnels.

L'évolution des lésions muqueuses. — Elle est aussi satisfaisante dans l'ensemble. Quatre malades ont des lésions du voile qui cicatrisent en trois mois et deux ont une glossite qui rétrocede en quatre à six semaines. Quant aux lésions O. R. L. pures qui ne peuvent être appréciées valablement en se basant sur les seuls signes fonctionnels, l'examen du spécialiste a montré qu'elles ont été relativement fixes et sont restées peu améliorées tant au point de vue nasal que pharyngé.

L'évolution des polynévrites, jugée surtout d'après la régression de l'anesthésie a été favorable. Un malade avait une anesthésie des quatre membres en totalité, il a récupéré sa sensibilité jusqu'au tiers inférieur des membres puis son état est resté stationnaire. Un autre malade qui présentait une anesthésie thermoanalgésique des avant-bras, des mains, des jambes et des pieds, a recouvré complètement sa sensibilité au bout de trois mois. Enfin, les auteurs notent une amélioration de 50 % en trois mois, suivie de « *restitutio ad integrum* » de la sensibilité en quatre mois, chez un troisième malade.

Des états de réaction sont apparus soit au début, soit en cours de traitement. En début de traitement, des réactions nodulaires fébriles ou des réactions œdémateuses de la face se sont produites chez trois malades. La fièvre dure 48 heures, l'état réactionnel s'atténue entre 8 et 15 jours, pour ne plus reparaitre jusqu'à la fin du traitement.

En cours de traitement, des réactions plus importantes sont constatées chez deux malades. Les états réactionnels tardifs ont été nettement sous la dépendance de doses excessives de D. cyclosérine. Ces états obligent à diminuer la posologie mais, même pour une posologie faible, celle-ci ne disparaît qu'avec l'emploi de la delta-cortisone qu'il faut parfois poursuivre longtemps pour se soustraire au risque de voir la réaction s'installer à nouveau. Les auteurs estiment qu'il y a donc lieu de rester dans les limites et même au-dessous des doses utilisées dans la tuberculose.

B. — SUR LE PLAN BACTÉRIOLOGIQUE :

Les résultats sont variables suivant que les observateurs considèrent les examens du mucus nasal ou des frottis à partir de la sérosité des lépromes. En ce qui concerne le mucus nasal, il est possible de constater que la densité bacillaire a tendance à diminuer au cours du traitement, trois négativations en 4 à 7 mois de traitement sont même observées. En ce qui concerne les frottis de sérosité des lé-

promes, les résultats sur la densité des bacilles, d'une part, sur leur morphologie, d'autre part, sont envisagés séparément. La richesse en bacilles est restée inchangée dans deux cas, et s'est amenuisée dans les autres cas. Ce sont les modifications de la morphologie des bacilles dans les frottis qui constituent le fait le plus important.

En effet, dans les deux cas où la quantité de bacilles est restée toujours aussi importante, ceux-ci perdent cependant leur allure habituelle homogène pour devenir diphtérimorphes, n'existant souvent qu'à l'état de granulations.

Les globis sont comme désintégrés, ayant perdu leur pouvoir acido-alcool-résistant. Les auteurs assistent donc en définitive à une négativation progressive des frottis du mucus nasal, paraissant encore fragile après dix mois de traitement. Les frottis des lépromes restent tous positifs à leur dernier examen, mais il existe une amélioration indiscutable si l'on tient compte non seulement de la diminution de la densité bacillaire, mais encore et surtout de la désintégration progressive des bacilles.

C. — SUR LE PLAN HISTOLOGIQUE :

L'évolution est très particulière, traduisant l'action de la D. cyclo-sérine à l'échelon cellulaire. Dès le deuxième mois de traitement, en effet, surviennent des modifications cytoplasmiques dans l'infiltrat; les cellules de Virchow, jeunes, prennent l'aspect de cellules épithélioïdes et les grandes cellules spumeuses disparaissent, laissant la place à des cellules géantes de type macrophagique, à cytoplasme clair et à grandes vacuoles. Ces cellules peuvent constituer en bordure des infiltrats lépromateux d'énormes nappes confluentes gigantesques. Il arrive de surprendre les faits de passage, par exemple dans une même cellule, l'association de l'aspect spumeux lépreux classique et celui de cellules géantes macrophagiques (type corps étranger).

Ces modifications cytoplasmiques classiquement très exceptionnelles paraissent précoces. Après deux mois de traitement, les cellules spumeuses préalablement non modifiées, perdent leur aspect de spécificité *contrairement à ce qui a été observé avec les sulfones*. La vacuolisation cellulaire entraîne la rétraction du cytoplasme autour du noyau et non à la périphérie de la cellule. Enfin, les mailles de collagène qui entourent les cellules prolifèrent et vont être comme il est de règle à l'origine de la sclérose.

Chez tous les malades en observation, les bacilles dans les lépromes n'ont pas subi de modifications quantitatives importantes, mais les

modifications morphologiques déjà signalées ont été retrouvées sur les coupes : les bacilles isolés deviennent granuleux, surtout, les globis apparaissent comme sidérés et perdent leur acido-alcool-résistance,

Bru et Rollier ont même soumis tous leurs malades à une ponction biopsie du foie entre le troisième et le sixième mois après le début du traitement ; les modifications histologiques constatées, correspondent à celles des lésions cutanées. Malgré les fortes doses de D. cyclosérine absorbées par certains patients, aucune lésion parenchymateuse de nature toxique n'a été retrouvée.

D. — SUR LE PLAN BIOLOGIQUE :

Les auteurs constatent avec intérêt une amélioration de l'hémo-gramme. D'une façon générale, il se produit au cours du traitement une diminution de la leucocytose qui n'aboutit pas cependant à la leucopénie. La numération rouge reste stationnaire ou s'améliore sous l'influence de la thérapeutique. L'administration de D. cyclosérine, même à forte dose, n'a pas entraîné d'anémie. Les électrophorèses pratiquées à maintes reprises au cours du traitement n'ont pas montré des perturbations notables.

E. — TOLÉRANCE :

Si la précaution a été prise de dépister ou d'éliminer, grâce à l'électro-encéphalogramme, les sujets ayant un terrain épileptogène, les réactions neurotoxiques, dues au produit, n'entraînent pas d'inconvénients dans la pratique. Ni excitation neuropsychique, ni céphalée, insomnie rebelle, épisode dépressif ou crise comitiale n'ont été observés chez les sujets traités par les auteurs. L'étude des antécédents, l'EEG avant traitement, et une surveillance stricte au début de la médication, leur semblent cependant de rigueur. Du point de vue hématologique, malgré les doses élevées de D. cyclosérine administrées, ni anémie, ni agranulocytose ne sont apparues comme nous l'avons signalé ci-dessus. Cependant, le rôle des posologies élevées doit être admis dans le déclenchement des poussées réactionnelles. Elles peuvent être évitées en restant à des doses moyennes ou être stoppées en les diminuant.

Rollier et Reboul concluent de leur étude que l'on peut admettre que la D. cyclosérine est certainement utile en léprologie si l'on en juge par la rapidité de l'action clinique, les modifications histologiques remarquables, et les perturbations apportées à la morphologie des bacilles au niveau des lésions lépreuses.

L'analyse des résultats obtenus par les différents auteurs ayant

les premiers utilisé la D. cyclosérine, nous permet, dès maintenant, d'admettre que son utilisation présente les avantages suivants :

1° Elle donne des preuves directes de son action antibactérienne, ainsi que des preuves indirectes dans les maladies mycobactériennes;

2° Il est possible de l'utiliser à des doses thérapeutiques efficaces sans effets toxiques ou modifications physiologiques irréversibles;

3° Sa tolérance est aisée, sous réserve de certaines précautions avant utilisation;

4° Des preuves cliniques et bactériologiques d'activité sont apparues en moins de douze mois. Mais ces qualités de la D. cyclosérine ne sont-elles pas, elles-mêmes, les conditions nécessaires à l'utilisation d'un produit antilépreux posées par le Congrès de La Havane ?

Néanmoins, dans l'esprit de la majorité des expérimentateurs, il est encore trop tôt pour donner des conclusions définitives sur la valeur thérapeutique du produit.

Tous souhaitent bientôt pouvoir posséder un nombre de cas plus important permettant un jugement plus valable.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

ET RÉSULTATS

Dès la parution des premières publications relatives à l'utilisation de la D. cyclosérine dans la thérapeutique antilépreuse, nos Maîtres, MM. les Professeur J. Coudert et J. Rousset, à Lyon, ont été vivement intéressés par l'activité remarquable du produit signalée par certains auteurs. Ils jugèrent utile de pratiquer un essai thérapeutique chez certains de leurs malades.

Nous présentons ici trois observations de lépreux traités par la D. cyclosérine à Lyon, soit dans le service de dermatologie de l'Hôpital de l'Antiquaille, soit à la clinique du Saint-Rédempteur (Etablissement spécialisé dans le traitement de la maladie de Hansen).

OBSERVATION N° 1. — M. Ernest F...

Lèpre lépromateuse chez un sujet de 59 ans, agent de plantation en Guinée depuis 1946. Notion de contage aisément retrouvée (le malade ayant eu pour ouvriers des lépreux, procédait à leurs pansements).

Début de l'affection à la fin de l'année 1954 par des malaises, une hypersensibilité douloureuse généralisée et un œdème discret des chevilles. Quelques semaines plus tard, apparition sur l'abdomen d'une tache rosée de la dimension d'une paume de main.

Le diagnostic de lèpre n'est porté qu'à la fin de l'année 1955.
Traitements suivis : DDS et SU 1906.

Examen à l'entrée :

a) Etat clinique.

Poids 74 kg. Etat général médiocre, asthénie, anorexie.

Malade en pleine poussée lépromateuse réactionnelle depuis une semaine, avec température supérieure à 38°. Œdèmes importants intéressant les avant-bras et les mains, ainsi que les membres inférieurs en totalité. Sensation prurigineuse au niveau des régions envahies par l'œdème. Impression de blindage enserrant les jambes jusqu'aux genoux. Douleurs des pieds qui semblent comme pris dans une gangue.

Vaste éruption d'hypodermites noueuses généralisées prédominant autour des yeux et sur les cuisses.

b) *Examens complémentaires.*

Mitsuda : —.

Mucus nasal : —.

Lépromes : + +.

Une biopsie pratiquée sur un nodule quelque temps avant le traitement montre du point de vue histologique, un aspect général d'allergides nodulaires hypodermiques; du point de vue bactériologique, présence de bacilles acido-alcool-résistants, peu nombreux, isolés, le plus souvent dans les cellules histiocytaïres, mais parfois essaimés et alors en plus grand nombre autour des capillaires.

Traitement.

Du 18 février 1958 au 20 juillet 1958 : D. Cyclosérine, 1.000 mg. par jour, soit quatre comprimés répartis en trois prises au moment des repas. Doses progressives de 500 et 750 mg. au début.

Evolution clinique.

9. mars 1958 : Retour de la température normale.

24 mars 1958 : On est frappé par la rapidité de l'amélioration de l'état général. Poids 77 kg., reprise de l'appétit, sensation de bien-être physique. Du point de vue cutané, on note aussi une amélioration sensible : stoppage de l'apparition incessante de nouveaux nodules. Les nodules anciens diminuent considérablement, tant en nombre qu'en volume; pour ceux qui persistent, ils sont durs et bien limités. Par contre, les œdèmes signalés ne subissent pas de modifications notables.

La tolérance vis-à-vis du produit paraît excellente, en particulier, on ne note aucun incident dans le domaine neuro-psychique.

Le 29 avril 1958 : Sous l'influence de la cortisone administrée temporairement en association, disparition complète des œdèmes des membres.

L'état général demeure excellent. Poids 77 kg., appétit satisfaisant, goût au travail. Les nouures hypodermiques ont à peu près disparu; celles qui persistent encore donnent la sensation de grain de plomb.

Tolérance toujours remarquable.

A partir du 28 juin 1958 : Etat réactionnel avec grande poussée cutanée généralisée, difficilement jugulée par l'utilisation de la cortisone, qu'on doit poursuivre jusqu'au jour d'arrêt du traitement par la D. cyclosérine.

Evolution biologique et histo-bactériologique :

Les vitesses de sédimentation successives permettent de suivre l'état inflammatoire; chez ce sujet, on constate une chute de la VS de 70 à 35 %. Le taux d'hémoglobine va aussi en s'améliorant, passant de 80 à 95 %.

Du point de vue histo-bactériologique, une biopsie des lépromes, effectuée le 24 juin 1958, apporte les renseignements suivants :

L'infiltration du type nodulaire est localisée dans le derme, autour des vaisseaux et des annexes. Il existe une bande claire large au-dessous de l'épiderme. Les cellules qui constituent l'infiltrat sont surtout histiocytaïres, un certain nombre d'entre elles conservent un aspect Virchowien.

La coloration de Ziehl ne montre pas de bacilles de Hansen.

— Dans le mucus nasal, les examens demeurent négatifs.

La réaction de Mitsuda reste négative.

OBSERVATION N° 2. — M. Maurice D...

Lèpre lépromateuse chez un Antillais de 28 ans, né à la Martinique, et y ayant séjourné jusqu'à l'âge de 16 ans. Pas de notion de contagé familial, mais garde le souvenir de contacts répétés avec des camarades lépreux.

Début au cours de l'été 1953, alors que le sujet vit à Paris depuis 3 ans, par un épisode fébrile avec apparition d'un nodule inflammatoire au niveau du menton. Fin 1953, poussée lépromateuse au visage, qui amène à porter le diagnostic de lèpre.

Hospitalisé à Saint-Louis, puis à la clinique du Saint-Rédempteur, à Lyon, où l'on constate les premiers signes d'atteinte nerveuse.

Traitement déjà suivi ; DDS.

Examen à l'entrée :

a) *Etat clinique.*

Mauvais état général : amaigrissement, asthénie, anorexie. Coryza intense apparu depuis quinze jours environ. A l'examen, on est frappé par le faciès léonin typique : nez épaté, lèvres boursoufflées. Toute la peau est parsemée de nodules localisés au derme, gros comme des noisettes et recouverts d'une peau violacée. Au niveau des membres supérieurs : amyotrophie des éminences thénar et hypothenar, en partie masquée par l'œdème des mains. Importante hypertrophie des nerfs cubitaux en crayon, au tiers inférieur du bras. Anesthésie des faces dorsales et palmaires des mains, remontant jusqu'au tiers supérieur de l'avant-bras.

Au niveau des membres inférieurs, le nerf crural est perçu gros comme un minas. Amyotrophie des cuisses. Sur les jambes, multiples ulcérations de taille variable, d'une pièce de 50 centimes à 5 francs. Pachydermie et infiltration des pieds. Anesthésie complète débutant au-dessous du genou.

b) *Etat histo-bactériologique.*

La réaction de Mitsuda est négative.

Frottis de mucus nasal : +++.

Une biopsie effectuée avant traitement montre une image de lépromatose typique, avec bande claire conjonctive sous un épiderme aminci mais intact. Au-dessous : Nodules de cellules conjonctives revêtant pour la plupart l'aspect de cellules de Virchow. La coloration de Ziehl montre ces nodules abondamment garnis, de bacilles de Hansen, homogènes, en paquet, en globis.

Traitement.

Du 20 octobre 1958 au 31 janvier 1959 : D. cyclosérine, 500 mg. au début, progression jusqu'à 1.000 mg. par jour. Cette dose sera maintenue jusqu'à la fin du traitement.

Evolution clinique.

Le 24 novembre 1958 : l'état général est sensiblement amélioré. Les ulcérations des jambes sont en bonne voie de régression. Les lépromes du visage sont nettement désinfiltrés. Le coryza persiste cependant, s'accompagnant d'ulcérations du rebord narinaire. L'œdème des mains est resté stationnaire. L'infiltration des cubitaux ne paraît pas modifiée. L'anesthésie des avant-bras et des mains, ainsi que celle des jambes, reste sans changement.

On note des céphalées assez intenses depuis quelques jours.

Le 25 décembre 1958 : l'état général reste satisfaisant.

Les ulcérations des jambes ont totalement disparu. Les lépromes du visage sont affaissés. Le coryza est parfaitement guéri. Du point de vue nerveux, les cubitaux et les cruraux restent hypertrophiés, mais l'hypertrophie

devient irrégulière, moniliforme. Les troubles anesthésiques restent stationnaires, il en est de même des troubles trophiques.

Les céphalées ont disparu spontanément.

Le 20 janvier 1959 : Etat général bon. Le malade semble blanchi du point de vue cutané. L'hypertrophie des nerfs cubitaux et cruraux a considérablement régressé. Récupération intégrale de la sensibilité au niveau des mains et des avant-bras; au niveau des jambes et des pieds, amélioration des troubles sensitifs de l'ordre de 50 %. Les phénomènes atrophiques des éminences thénar et hypothénar restent inchangés.

Evolution histo-bactériologique.

La bactérioscopie du mucus nasal est devenue négative en fin de traitement. Dans les lépromes, on assiste à une raréfaction des bacilles et à une fragmentation des globis.

La réaction de Mitsuda reste négative.

Une biopsie effectuée en fin de traitement montre des infiltrats L assez bien limités, en voie de disparition par place, et dont les cellules spumeuses sont souvent difficilement identifiables.

OBSERVATION N° 3. — M. L. C...

Lèpre lépromateuse chez un Cambodgien de 25 ans, né à Phnom-Penh, où il vécut jusqu'en 1952. Aucun antécédent lépreux familial, mais il eut des camarades hanséniens à l'école chinoise de cette ville qu'il a fréquentée assez longtemps. Installé en France depuis 1952, il entre dans la maladie en 1956, par un « rhume de cerveau », suivi d'une éruption de petits nodules de la taille d'une tête d'épingle au niveau de la face. Ces derniers vont s'étendre peu à peu aux membres. Quelques signes généraux (asthénie, amaigrissement), une hypersensibilité des membres inférieurs au moindre choc, complètent le tableau.

Traitements déjà subis : DDS, SU 1906.

Examen à l'entrée :

a) Etat clinique.

Malade en poussée lépromateuse intense. Etat général très altéré, poussées fébriles quotidiennes, la fièvre atteignant parfois 40° le soir.

Inappétence marquée, asthénie importante.

Eruption lépromateuse atteignant, sur le bras droit, le stade bulleux, constituée essentiellement de tubercules gros comme des noisettes, très saillants. Douleurs sourdes sur le trajet des nerfs à l'avant-bras. Les cubitaux sont très hypertrophiés, irréguliers, empâtés, atteignant le volume d'un index. Il en est de même du crural gauche. Atrophie importante des interosseux et ébauche de griffe cubitale bilatérale.

b) Etat histo-bactériologique.

La réaction de Mitsuda est négative.

Frottis de lépromes : +.

La biopsie d'un nodule montre un épiderme aminci et kératosique, soulagé d'une bande claire régulière. Dans toute sa profondeur, le derme est dissocié par des formations nodulaires très limitées, enserrant les glandes sudoripares et bourrées presque exclusivement de cellules de Virchow.

Traitement.

Du 14 octobre 1958 au 10 mars 1959 : D. cyclosérine, 500 mg. par jour au début, progression jusqu'à 1.000 mg. Cette dose est maintenue jusqu'à la fin du traitement.

Evolution clinique.

28 octobre 1958 : La température est retombée à la normale depuis trois jours. L'état général est cependant toujours précaire.

L'éruption cutanée a régressé nettement, les tubercules ont fondu. Par contre les cubitaux demeurent énormes et si douloureux qu'il est difficile d'en apprécier le volume. Le crural gauche reste gros.

20 décembre 1958 : Apparition fugace d'éléments urticariens sur la face et les membres supérieurs, mais cette éruption ne laisse aucune induration résiduelle. Les signes nerveux et atrophiques restent stationnaires. Discret œdème des poignets.

20 janvier 1959 : Disparition complète des signes cutanés. L'hypertrophie des cubitaux a très sensiblement diminué, surtout à droite. Le crural gauche n'est plus perçu. L'atrophie des interosseux et la griffe cubitale n'ont subi aucune modification. Cependant, le sujet signale l'apparition de quelques céphalées et même de légers vertiges.

17 février 1959 : Nouvelle poussée depuis trois jours, nodules rouges, douloureux, de la face et des membres. Nouvelle poussée hypertrophique au niveau des cubitaux qui sont le siège de douleurs sourdes. Les signes d'intolérance nerveuse ont disparu.

3 mars 1959 : Etat général passable. Apyrexie. Légère reprise de l'appétit. La poussée lépromateuse du mois de février n'a pas persisté plus de six jours. Aujourd'hui, pas d'éruption nouvelle, il y a même résorption des éléments cicatriciels de la face. L'hypertrophie nerveuse et les signes d'atrophie persistent.

Evolution histo-bactériologique.

Réaction de Mitsuda : négative.

Une biopsie effectuée en fin de traitement montre une structure voisine de celle effectuée au début du traitement; cependant le derme est encore représenté par de larges bandes de tissu scléreux qui tendent à fragmenter et à isoler les nodules lépromateux. La coloration par la méthode de Ziehl montre toujours la présence de bacilles de Hansen, mais qui sont tous à l'état granuleux.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

ET COMMENTAIRES

Le nombre restreint de nos malades, d'une part, la faible durée de notre essai thérapeutique, d'autre part, ne nous permettent pas d'apporter des arguments définitifs. Il nous semble, cependant, d'après l'étude thérapeutique effectuée chez nos patients, que la D. cyclosérine constitue une médication antilépreuse efficace.

1. — Sur le plan clinique

L'évolution des lésions cutanées a été favorable dans tous les cas, se traduisant, d'une part, par l'arrêt des phénomènes éruptifs en pleine évolution (Obs. n° 1), d'autre part, par la désinfiltration rapide des lésions existantes (Obs. n° 1, 2 et 3).

Il importe d'insister sur la rapidité de cette amélioration qui se dessine après un mois de traitement, avec, même « *restitutio ad integrum* » au bout de 3 mois chez le malade n° 2.

L'évolution des lésions muqueuses est aussi satisfaisante : le coryza intense observé chez le deuxième malade est guéri après deux mois de traitement.

Les troubles nerveux paraissent résister davantage à la thérapeutique. Cependant, après quatre mois de traitement, nous assistons avec satisfaction, à la régression totale de l'anesthésie au niveau des membres supérieurs, ainsi qu'à une régression de 50 % de celle-ci au niveau des membres inférieurs (Obs. n° 2). Les manifestations d'hypertrophie douloureuse des troncs nerveux subissent également une amélioration nette chez ce dernier malade. Le sujet n° 3 semble beaucoup moins influencé par la thérapeutique, et chez lui, après une régression transitoire, on note sous traitement une nouvelle poussée hypertrophique des troncs cubitiaux et cruraux.

La D. cyclosérine reste sans effet sur *les troubles trophiques* ins-

tallés; l'atrophie des éminences thénar et hypothénar chez le malade n° 2, l'atrophie des interosseux et la griffe cubitale latérale chez le malade n° 3 ne subissent aucune modification.

La D. cyclosérine ne nous paraît pas capable d'empêcher l'apparition des *réactions lépreuses*, nous en avons observé sous traitement. Toutefois, il nous a semblé qu'elle aurait le pouvoir de les atténuer, puisque notre essai thérapeutique fut effectué chez trois sujets en état de réaction lépromateuse qui furent tous améliorés par le traitement.

2. — Sur le plan bactériologique et histologique

La négativation bactériologique est obtenue en fin de traitement dans le mucus nasal chez le malade n° 2.

En ce qui concerne la richesse bacillifère des léproïmes, nous avons noté :

— 1 négativation (Obs. n° 1);

— 1 raréfaction des bacilles avec fragmentation des globis (Obs. n° 2);

— Dans l'observation 3, la richesse en bacilles est restée inchangée, mais leur morphologie s'est révélée très altérée, les bacilles revêtant un aspect granuleux caractéristique déjà signalé par de nombreux auteurs.

Aucun virage de la réaction de Mitsuda n'a été observé.

Du point de vue histologique, il semble que l'on assiste à une disparition des cellules de Virchow ou à leur transformation, ainsi qu'à un isolement ou à une fragmentation des nodules lépromateux par des bandes de tissu scléreux.

3. — Tolérance

Aux doses utilisées, la D. cyclosérine n'a entraîné aucun accident toxique majeur. Du point de vue hématologique, ni anémie, ni agranulocytose comme nous l'avons vérifié par des numération-formules systématiques. Les urines n'ont jamais renfermé d'albumine. Les tests hépatiques n'ont jamais été perturbés.

Du point de vue neuropsychiatrique, l'administration du produit n'a pas amené d'inconvénients importants. On note seulement l'apparition de céphalées assez tenaces et même de légers vertiges chez le malade n° 3.

Il faut préciser que nous avons soigneusement étudié les anté-

cédents neuropsychiatriques des sujets avant de les soumettre au traitement, afin d'éliminer ceux qui auraient présenté un terrain épileptogène.

D'une manière générale, nous avons donc obtenu chez nos malades des résultats sensiblement comparables à ceux des auteurs ayant déjà expérimenté le produit.

CONCLUSIONS

La *D. cyclosérine* a été proposée récemment par certains auteurs dans la thérapeutique de la lèpre.

Nous avons traité trois cas de maladie de Hansen par ce médicament.

Compte tenu du caractère limité de notre expérience, nous croyons pouvoir adopter les conclusions suivantes :

1. — La *D. cyclosérine* est douée d'une efficacité très appréciable dans le traitement de la lèpre. Efficacité démontrée par :

a) La rapidité de son action clinique, objectivée par la régression des lésions tant cutanées que nerveuses :

b) Les modifications histologiques remarquables observées au niveau des lésions ;

c) La raréfaction des bacilles de Hansen et les perturbations de leur morphologie dans les lépromes.

2. — L'administration antérieure des antilépreux habituels n'empêche pas l'activité thérapeutique de la *D. cyclosérine* qui trouve donc une excellente indication chez les sujets résistants ou intolérants vis-à-vis des sulfones.

3. — La *D. cyclosérine* ne se révèle pas capable d'éviter l'apparition d'états réactionnels, mais ne semble pas les provoquer directement.

4. — Aux doses que nous avons utilisées, la tolérance vis-à-vis de la *D. cyclosérine* a toujours été satisfaisante. Il convient toutefois d'éviter son administration chez les sujets présentant un terrain épileptogène et au moindre incident de pratiquer un électroencéphalogramme de contrôle.

Certes, l'introduction de la *D. cyclosérine* dans l'arsenal antilépreux ne constitue pas un événement historique dans le traitement

de la maladie de Hansen, ce médicament ne semblant pas devoir représenter un très net progrès sur les sulfones. Pourtant nous voyons son intérêt en thérapeutique associée avec la médication sulfonée et surtout en thérapeutique principale, à *titre de rehus* chez les malades résistants ou intolérants à celle-ci.

Vu :

LE DOYEN,

A.-H. HERMANN.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

PROFESSEUR CÔUDERT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 11 juin 1960.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

ANDRÉ ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDERSON R.-C., WORTH H.-M., WELLES J.-C., HARRIS P.-N., CHEN K.-K. — Pharmacology and toxicology of Cyclosérine. *Antibiot. Chemother.*, 1955, 6, 366.
2. BARCLAY W.-R., RUSSE H. — The in vitro action of Cyclosérine on M. Tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1955, 72, 236.
3. BESSÈGE H., CHAMBON L., N'GUYEN VAN Aï. — Lèpre lépromateuse traitée par la D. Cyclosérine synthétique, résultats après cinq mois de traitement. *Presse Médicale*, n° 75, 1.679, 19 oct. 1957.
4. BRU R. et ROLLIER R. — La ponction-biopsie du foie dans la lèpre. Etude de 38 cas traités ou non traités. *Maroc Médical*, n° 390, 1.194-1.205, nov. 1957.
5. BUU HOÏ N.-P. — Les médications chimiques antiléprieuses récentes autres que les sulfones. *Maroc Médical*, n° 390, 1.084-1.096, nov. 1957.
6. CHAUSSINAND R. — Prophylaxie et thérapeutique de la lèpre. Paris 1958.
7. CONZELMAN G.-M. — Excrétion and métabolism of D4 amino 3 isoxazolidone by the rhesus monkey. *Antibiot. Chemother.*, 1955, 5, 444.
8. CUCKLER A.-C., FROST B.-M., CLELLAND L.-Mac and SOLOTOROWSKY. — The antimicrobial évaluation of oxamycin. A new broad spectrum activity. *Antibiot. Chemother.*, 1955, 5, 191.
9. CUMMINGS M.-M., PATNODE R.-A., HUDGINS P.-C. — Effects of Cyclosérine on mycobactérium tuberculosis in vitro. *Antibiot. Chemother.*, 1955, 5, 198.
10. DASTUGUE G., RENARD J., BASTIDE P., GIBERT J. et MARTINET R. — La Cyclosérine, étude clinique et expérimentale. *Semaine des Hôp.*, juin 1957, n° 6.
11. DOULL J.-A. — L'éradication de la lèpre est-elle possible ? *Maroc Médical*, n° 390, 1.007, nov. 1957.
12. EPSTEIN I.-G., NAIR K.-G.-S. and BOYD L.-J. — The treatment of human pulmonary tuberculosis with Cyclosérine : Progress report. *Diseases of the Chest.*, 1956, 29 mars, 241, et *Revue Tuberculose* 1956, 20 avril, 440.
13. ESTEVAM DE ALMEIDA NETO, JOSÉ PAREJA REVELLES. — O Emprego da D. Cyclosérina no tratamento da lèpra. *Revista Brasileira de leprologia*. Vol. 26, n° 2, 64-91.

14. FLOCH H. et MAILLOUX M. — Traitement de la lèpre par la D. Cyclosérine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp Paris*, n° 9-10, 256, 1958.
15. GATÉ J. et ROUSSET J. — La lèpre : évolution actuelle de la question. *Les monographies médicales et scientifiques*, n° 23, juillet-août 1952.
16. GATÉ J. et ROUSSET J. — Orientation actuelle de la chimiothérapie antilépreuse. *Maroc Médical* n° 390, 1.033, nov. 1957.
17. GERNEZ-RIEUX C. et TACQUET A. — Action de la Cyclosérine sur la tuberculose expérimentale du cobaye et du lapin. *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, 91/5, 625-630.
18. HARNED R.-L., HIDY P.-H., LA BAW K.-E. — Cyclosérin, a preliminary report. *Antibiot. Chemother.*, 1955, 5, 183.
19. HARRIS D.-A., RUGER M., REAGAN M.-A., WOLF F.-J., PEGK R.-L., WALLICK H., WOODRUFF H.-B. — Discovery, Development and antimicrobial properties of oxamycin, a new antibiotic produced by « *Streptomyces garypholus* ». *Antibiot. Chemother.*, 1955, 5, 188.
20. HUDGINS P.-C., PATNODE R.-A., CUMMINGS M. — The effect of Cyclosérine on growing and resting tuberculous bacilli. *Am. Rev. Tuberc.*, 1955, 72, 685.
21. JONES R.-L. — Colorimétric détermination of Cyclosérine, a new antibiotic. *Analytica Chemistry*, 1956, 28, 39.
22. KARLSON A.-G. — Cyclosérine : Beneficial effect on experimental tuberculosis on Guinea-pigs. *Proc. Staf. Meet. Mayo. Clin.*, 1956, 31, 531.
23. LANGUILLON et CLARY. — Traitement de la maladie de Hansen par la D. Cyclosérine. *Médecine Tropicale*, n° 4, 1959, 431-437.
24. MORTON R.-F., MAC KENNAH M.-H. and CHARLES E. — Studies on the absorption and excretion of Cyclosérine. *Antibiot. Annals*, 1955-1956, 166-172.
25. NAIR K.-G.-E., EPSTEIN I.-C., BARON H., MULINOS M.-G. — Absorption, diffusion and excretion of D. Cyclosérine in humans. *Antibiot. Ann.*, 1955-56, 136.
26. PARDO CASTELLO. — El tratamiento de la lepra con Cyclosérina. *Boletín de la Sociedad Cubana de Dermatología y sifiligraphia*. Marzo 1958, vol. 15, n° 1, 16-28.
27. PATNODE R.-A., HUDGINS P.-C. and CUMMINGS M.-M. — Further observations on the effects of Cyclosérine on tuberculosis in Guinea-pigs. *Amer. Rev. Tuberc. and Pulm. diseases*, 72/6, 856-858.
28. PESTEL M. et CHAMBON L. — Traitement de la lèpre par la D. Cyclosérine. Premiers résultats. *Presse Médicale*, n° 80, 1.791-1.793, 6 nov. 1957.
29. RALEIGH J.-W., KAZLOWKI J.-P., RUNYON E.-H., STEENKEN W. — Unpublished data, preliminary report in Quaterley progress report, *Veterans administration, Army and Navy study on Chemotherapy of tuberculosis*, juil. 1955, p. 25.
30. RENZETTI A.-D., WRIGHT K.-W., EDLING J.-H. and BUNN P. — Clinical, Bacteriologic and pharmacologic observations upon Cyclosérin. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1956, 74, 128.

31. ROLLIER R. et REBOUL E. — Traitement de six cas de lèpre lépromateuse par la D. Cyclosérine. Notes préliminaires. *Maroc Médical*, n° 390, 1.129-39, nov. 1957.
 32. STEENKEN J. and WOLINSKY E. — Cyclosérine antituberculous activity in vitro and in the experimental animal. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1956, 73, 539.
 33. SUTTON W.-B. and STANFIELD L. — The reversal of Cyclosérin inhibition by mycobactin, a growth factor for mycobactéria. *Antibiot. Chemother.*, 1955, 5, 582.
 34. TRAN VAN BANG. — Trois cas de lèpre traités par la D. Cyclosérine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 9-10, 256-258, 1958.
 35. TRAN VAN BANG. — Traitement de la lèpre par la D. Cyclosérine. Résultats après un an de traitement. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, n° 28 et 29, 669-676, 1958.
 36. WELCH H., PUTNAM L.-E., RANDALL W.-A. — Antibactérial activity and blood animal concentrations of Cyclosérin, a new antibiotic, following oral administration. *Antibiot. Méd.*, 1955, 1, 72.
-

TABLE DES MATIÈRES

<i>INTRODUCTION</i>	17
<i>ETUDE BIOLOGIQUE</i>	19
PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	19
ETUDE PHARMACOLOGIQUE	20
<i>Absorption, diffusion, élimination</i>	20
1. Chez l'animal	20
2. Chez l'homme	22
<i>Toxicité</i>	23
1. Toxicité aiguë	23
2. Toxicité chronique	24
POUVOIR ANTIBIOTIQUE DE LA CYCLOSÉRINE	24
Sur le B. K. in vitro	25
Sur la tuberculose expérimentale	27
Résistance du B. K. à la Cyclosérine	28
<i>ETUDE CLINIQUE</i>	29
RÉSULTATS DES AUTRES AUTEURS	29
OBSERVATIONS	41
RÉSULTATS ET COMMENTAIRES	47
<i>CONCLUSIONS</i>	51
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	53
